Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 41 del 19 febbraio 1996 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale (50%) - Roma

PARTE PRIMA | Roma - Lunedì, 19 febbraio 1996 | SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 34

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 5 febbraio 1996.

Autorizzazione all'immissione in commercio, con procedura centralizzata europea, della specialità medicinale Betaferon - Interferone beta-1b.

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 5 febbraio 1996.

Autorizzazione all'immissione in commercio, con procedura centralizzata europea, della specialità medicinale Betaferon - Interferone beta - 1b.

IL DIRIGENTE GENERALE
DEL DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE E DEI FARMACI

Visto il regolamento del Consiglio delle Comunità europee del 22 luglio 1993, (CEE) n. 2309/93, che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali;

Vista la decisione della Commissione europea del 30 novembre 1995 ed i relativi allegati, notificata allo Stato italiano in data 4 dicembre 1995, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale Betaferon - Interferone beta - 1b della ditta Schering AG, Pharma, 13342 Berlino (Germania), rilasciata secondo la procedura europea centralizzata;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della Sanità, a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *h)*, della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente gli «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8;

Visto il decreto legge 20 settembre 1995, n. 390, convertito nella legge 20 novembre 1995, n. 490, recante «Provvedimenti urgenti in materia di prezzi di specialità medicinali, nonché in materia sanitaria»;

Visto il decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, sul «Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali»;

Considerato che, per la corretta gestione nelle varie fasi della sua distribuzione, alla specialità medicinale Betaferon - Interferone beta - 1b debba venir attribuito un numero nazionale di autorizzazione all'immissione in commercio;

Ritenuto di dover procedere, ai fini della commercializzazione in Italia, alla classificazione nonché alla indicazione del prezzo della specialità medicinale Betaferon - Interferone beta - 1b, ritenuto compatibile con i vincoli di spesa farmaceutica previsti;

Atteso che la già citata ditta Schering AG. Pharma, 13342 Berlino (Germania), ha dichiarato la ditta Farmades S.p.a., con sede in Roma via di Tor Cervara 282, C.F. 00400380580, quale rappresentante e distributore per l'Italia della specialità medicinale Betaferon - Interferone beta - 1b;

Vista la deliberazione assunta dalla Commissione unica del farmaco nella seduta del 29 gennaio 1996;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale Betaferon - Interferone beta - 1b, nella confezione da 15 flaconcini contenenti ciascuno mg 0,3 di interferone beta - 1b in polvere sterile liofilizzata (9,6 milioni di U.I.), più 15 fiale contenenti 2 ml di soluzione sterile di cloruro di sodio allo 0,54% p/v, (eccipienti: albumina umana e destrosio - già inserita nel registro comunitario dei medicinali con il numero EU/1/95/003/001 - viene attribuito il numero di A.I.C. 032166011/E (in base 10), 0YPN3V (in base 32).

Art. 2.

La specialità medicinale Betaferon - Interferone beta - 1b, nella confezione indicata nell'art. 1, viene così classificata:

classe *A)*, per le confezioni prescritte e dispensate dai centri ospedalieri autorizzati, alle condizioni previste dalla nota n. 65, riportata nell'allegato 1;

classe *C)*, per le confezioni vendute al pubblico, con le indicazioni autorizzate in sede comunitaria e più precisamente: «Riduzione della frequenza e gravità delle recidive cliniche in pazienti in grado di deambulare in maniera autonoma (cioè pazienti in grado di camminare senza aiuto), affetti da Sclerosi multipla recidivante-remittente, caratterizzata da almeno due attacchi con disfunzione neurologica nell'arco dei due anni precedenti, seguiti da recupero completo o parziale».

Art. 3.

1. I prezzi della specialità medicinale Betaferon - Interferone beta - 1b, derivanti da contrattazione con l'azienda interessata, sono i seguenti:

prezzo di cessione ai centri ospedalieri autorizzati, L. 1.700.000 più I.V.A., per confezione;

prezzo di vendita al pubblico, L. 1.700.000 maggiorato delle quote destinate per legge alla distribuzione e dell'I.V.A.

2. Il prezzo delle confezioni eccedenti le prime trentaseimila sarà ridotto del 10%, sia per quelle cedute ai centri ospedalieri autorizzati che per quelle vendute al pubblico.

Art. 4.

1. Nell'allegato 2 al presente decreto è riportata la decisione della Commissione europea relativa alla specialità medicinale Betaferon - Interferone beta - 1b, unitamente agli allegati.

2. Nell'allegato 3, al presente decreto è riportato l'elenco dei centri ospedalieri autorizzati alla prescrizione e dispensazione della specialità medicinale Betaferon - Interferone beta - 1b.

3. Nell'allegato 4, è riportato il modello di scheda, da compilarsi a cura dei responsabili dei centri di cui al precedente comma, per ciascuno dei pazienti al quale viene prescritta e dispensata la specialità medicinale Betaferon - Interferone beta - 1b.

Art. 5.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta Farmades S.p.a., con sede in Roma, via di Tor Cervara, 282, C.F. 00400380580, rappresentante per l'Italia della società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio con procedura centralizzata della specialità medicinale Betaferon - Interferone beta - 1b.

Roma, 5 febbraio 1996

Il dirigente generale: SILANO

ALLEGATO 1

NOTA n° 65 "Limitatamente all'indicazione Sclerosi multipla relapsing-remitting (recidivante-remittente) nei soli pazienti con punteggio d'invalidità compreso tra 1 e 3.5 all'EDSS di Kurtzke, in età compresa tra 18 e 50 anni.

Prescrizione e dispensazione riservata ai centri ospedalieri autorizzati. - Registro ASL

I dati attualmente disponibili sembrano indicare che, in pazienti affetti da sclerosi multipla relapsing-remitting, l'interferone beta - 1b ricombinante possa indurre:

1) riduzione della frequenza e della gravità delle esacerbazioni;

2) riduzione della comparsa di lesioni attive e dell'area lesionale totale in RMN seriate.

E' opportuno ricordare che:

1) l'efficacia del farmaco non è stata ancora adeguatamente dimostrata sulla progressione della disabilità;

2) nel 35% dei pazienti trattati è stata documentata entro 3 anni la comparsa di attività anticorpale neutralizzante nel siero; in questi pazienti la frequenza degli attacchi è risultata sovrapponibile a quella dei trattati con placebo;

3) il costo annuale del trattamento è di circa L. 21 milioni per paziente in regime ospedaliero.

Principio attivo: interferone beta - 1b ricombinante.

Specialità: BETAFERON".

ALLEGATO 2

DECISONE DELLA COMMISSIONE
del 30 novembre 1995
recante autorizzazione all'immissione sul mercato di
un medicinale per uso umano

"BETAFERON - Interferon beta-1b"

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea,

visto il regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio del 22 luglio 1993(1), che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali, in particolare l'articolo 10, paragrafo 2,

visto la domanda presentata il 16 gennaio 1995, in virtù dell'articolo 4, paragrafo 1 del regolamento succitato, da Schering Aktiengesellschaft concernente il medicinale "BETAFERON - Interferon beta-1b";

considerando che il comitato per le specialità medicinali concernente il medicinale in oggetto ha emesso il suo parere il 12 luglio 1995;

considerando che le misure previste dalla presente decisione sono conformi al parere del comitato permanente dei medicinali per uso umano;

(1) GU L 214 del 24.8.1993, pag. 1.

HA ADOTTATO LA PRESENTE DECISIONE:

Articolo 1

Si rilascia al medicinale: "BETAFERON - Interferon beta-1b", le cui caratteristiche sono riassunte all'allegato I della presente decisione, l'autorizzazione di immissione sul mercato prevista dall'articolo 3 del regolamento (CEE) n. 2309/93.
Il medicinale viene inserito nel registro comunitario dei medicinali con il numero:

EU/1/95/003/001: Betaferon - 0,25mg (8 milioni IU)/ml - polvere per iniezioni - 15 fiale - SC

Articolo 2

L'autorizzazione di immissione sul mercato relativa al medicinale di cui all'articolo 1 e subordinata al rispetto delle condizioni di fabbricazione o di importazione, di controllo e di distribuzione di cui all'allegato II.

Articolo 3

L'etichettatura e il foglietto illustrativo del medicinale di cui all'articolo 1, devono essere conformi alle indicazioni dell'allegato III.

Articolo 4

L'autorizzazione ha una validità di cinque anni dalla data di notificazione della presente decisione ed è rinnovabile secondo le condizioni previste dall'articolo 13, paragrafo 1 del regolamento (CEE) n. 2309/93.

Articolo 5

Destinataria della presente decisione e la societa Schering AG, Pharma, 13342 Berlin, Deutschland.

La presente decisione viene comunicata agli Stati membri.

Fatto a Bruxelles, il 30 novembre 1995

Per la Commissione

Martin BANGEMANN
Membro della Commissione

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO
(Articolo 4a della direttiva 65/65/CEE, successivamente modificata)

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BETAFERON

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nel prodotto ricostituito la quantità di interferone beta-1b pari a 0,25 mg (8,0 milioni di UI) per ml.

La potenza è determinata con un saggio biologico di valutazione dell'effetto citopatico (CPE) che utilizza come riferimento standard l'interferone beta ricombinante OMS.

BETAFERON è formulato in modo da contenere 0,3 mg (9,6 milioni di UI) di interferone beta-1b per flaconcino, con un sovradosaggio calcolato del 20%.
L'interferone beta-1b è una sostanza proteica liofilizzata, purificata, sterile, costituita da 165 aminoacidi. Viene prodotto mediante la tecnica del DNA ricombinante da un ceppo di *Escherichia coli* recante un plasmide geneticamente modificato, che contiene un gene dell'interferone umano modificato beta-$_{ser17}$.
L'interferone beta-1b differisce strutturalmente dall'interferone beta umano naturale per la presenza di serina al posto della cisteina in posizione 17, la mancanza di metionina in posizione 1 e l'assenza di frazioni di carboidrati.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere sterile liofilizzata, di colore da bianco a biancastro, per uso iniettivo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BETAFERON è indicato per la riduzione della frequenza e gravità delle recidive cliniche in pazienti in grado di deambulare in maniera autonoma (cioè pazienti in grado di camminare senza aiuto), affetti da Sclerosi Multipla (SM) recidivante-remittente caratterizzata da almeno due attacchi

con disfunzione neurologica nell'arco dei due anni precedenti, seguiti da recupero completo o parziale. //

I pazienti trattati con BETAFERON hanno presentato una riduzione della frequenza (30%) e della gravità delle recidive cliniche nonché del numero di ricoveri legate alla malattia. Inoltre vi era un prolungamento dell'intervallo libero da recidive.

Non vi è alcuna prova di un effetto del BETAFERON sulla durata delle esacerbazioni, sui sintomi presenti nell'intervallo tra le esacerbazioni o sulla progressione della malattia. Inoltre non esistono dati sull'effetto del BETAFERON sulla performance delle attività quotidiane o in campo sociale.

BETAFERON non è stato ancora studiato nei pazienti affetti de SM progressiva.

Non vi è alcuna evidenza di un effetto sulla disabilità.

Gli studi clinici mostrano che non tutti i pazienti rispondono al trattamento con BETAFERON. Inoltre, in alcuni pazienti è stato osservato un peggioramento degli attacchi, malgrado il trattamento. Non vi sono criteri clinici che permettano di prevedere l'assenza di risposta o il peggioramento nei singoli pazienti da sottoporre a trattamento.

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

La terapia con BETAFERON va iniziata sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia.

La dose raccomandata di BETAFERON è di 0,25 mg (8,0 milioni di UI), contenuti in 1 ml di soluzione ricostituita (cfr. 6.6 "Istruzioni per la preparazione e l'uso"), da iniettare sottocute a giorni alterni.

La dose ottimale non è stata pienamente definita.

Attualmente, non è noto per quanto tempo il paziente debba essere trattato. L'efficacia di un trattamento protratto per più di due anni non è stata ancora sufficientemente dimostrata.

Una completa valutazione clinica di tutti i pazienti deve essere effetuata al secondo anno.

La decisione per un trattamento a piu lungo termine va presa su base individuale dal medico curante.

Dati relativi ad un trattamento superiore a tre anni non sono disponibili.

Il trattamento non è consigliato nei pazienti con meno di due esacerbazioni nei due anni precedenti.

Se il paziente non risponde, per esempio vi è una progressione costante della disabilità nell'arco di 6 mesi oppure è necessaria la somministrazione per almeno 3 cicli di ACTH o di corticosteroidi nel corso di un anno malgrado la terapia con BETAFERON, il trattamento con BETAFERON deve essere interrotto.

Non sono state studiate l'efficacia e la sicurezza di BETAFERON nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. Pertanto BETAFERON non deve essere somministrato a pazienti di questa fascia d'età.

4.3 Controindicazioni

BETAFERON è controindicato nelle seguenti condizioni:

- gravidanza (vedi sezione 4.6),
- pazienti con anamnesi di ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o all'albumina umana,
- pazienti con anamnesi di disturbi depressivi gravi e/o ideazione suicidaria,
- pazienti con epatopatia scompensata,
- pazienti con epilessia non adeguatamente controllata da trattamento.

Si possono riscontrare reazioni serie da ipersensibilità (reazioni acute rare ma gravi come broncospasmo, anafilassi e orticaria). In presenza di reazioni gravi il BETAFERON deve essere sospeso e va istituito un intervento medico appropriato.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni particolari per l'uso

I pazienti da trattare con BETAFERON devono essere informati che disturbi depressivi e ideazione suicidaria possono costituire effetti collaterali del trattamento e che, qualora si verifichino, devono essere immediatamente segnalati al medico curante. In rari casi questi sintomi possono esitare in un tentativo di suicidio. I pazienti che manifestino disturbi depressivi e ideazione suicidaria dovranno essere strettamente monitorati, e si dovrà prendere in considerazione la sospensione del trattamento.

BETAFERON deve essere somministrato con prudenza nei pazienti con anamnesi di crisi convulsive e di disturbi depressivi, e in pazienti trattati con antiepilettici (vedi la sezione sulle interazioni). Il farmaco deve essere usato con cautela anche nei pazienti con disturbi depressivi in atto e in quelli affetti da disturbi cardiaci preesistenti.

E' opportuno usare cautela nel somministrare BETAFERON a pazienti con mielosoppressione; i soggetti che vanno incontro a neutropenia dovranno essere accuratamente monitorati per la possibile insorgenza di febbre o di infezioni.

Si possono riscontrare reazioni serie da ipersensibilità (reazioni acute rare ma gravi come broncospasmo, anafilassi e orticaria). In presenza di reazioni gravi, BETAFERON deve essere sospeso e va istituito un intervento medico appropriato. Eventi avversi di altro tipo, di entità moderata o grave, possono richiedere modifiche della posologia di BETAFERON o anche la sospensione del trattamento.
Prima di iniziare il trattamento con BETAFERON, ed in corso di terapia, deve essere effettuata, ad intervalli regolari, una conta leucocitaria differenziale e va misurata la concentrazione di SGOT e SGPT.

Non ci sono dati su pazienti con ridotta funzionalità renale. La funzione renale deve essere monitorata attentamente quando questi pazienti vengono sottoposti a terapia con BETAFERON.

Negli studi condotti nella SM, il 45% dei pazienti ha sviluppato, in almeno un'occasione, un'attività sierica neutralizzante l'interferone beta-1b. In un terzo di questi l'attività neutralizzante è stata confermata da due titolazioni positive consecutive. Tale sviluppo di attività neutralizzante e associato ad una riduzione dell'efficacia clinica, che diviene evidente dopo 18 - 24 mesi.

Allo sviluppo dell'attività neutralizzante non sono stati associati eventi avversi nuovi. Comunque, non è stata indagata la possibilità di reattività crociata con l'interferone beta endogeno.

Si dispone di dati sporadici relativi a pazienti che hanno sviluppato attività neutralizzante ed hanno completato la terapia con BETAFERON.

4.5 Interazione con altri medicamenti ed interazioni di altro genere

Non sono stati condotti studi formali di interazione con BETAFERON.

L'effetto della somministrazione a giorni alterni di 0,25 mg (8,0 milioni di UI) di BETAFERON sul metabolismo di farmaci in pazienti con SM non e noto. La somministrazione, per periodi fino a 28 giorni, di corticosteroidi o di ACTH per la terapia delle recidive è risultata ben tollerata dai soggetti in trattamento con BETAFERON.

Data la mancanza di esperienza clinica, nei pazienti con SM l'uso concomitante di BETAFERON e di immunomodulatori diversi dai corticosteroidi o dall'ACTH è sconsigliato.

E' stato segnalato che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi epatici dipendenti dal citocromo P450 nell'uomo e negli animali. E' necessario essere prudenti nei casi in cui BETAFERON venga somministrato in associazione a farmaci che presentano un ristretto indice terapeutico e la cui "clearance" e largamente dipendente dal sistema del citocromo P450 epatico, ad es. gli antiepilettici.

Non sono stati condotti studi d'interazione con antiepilettici.

Effetti sui dati di laboratorio
Alla dose raccomandata, si può osservare leucopenia (linfopenia, neutropenia), o aumento della SGPT. Ipocalcemia, iperuricemia, o aumento della SGOT sembrano essere associati alla somministrazione di BETAFERON.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Non è noto se BETAFERON possa provocare danni al feto qualora somministrato ad una donna in stato di gravidanza o se possa alterare la capacità riproduttiva umana. Nell'ambito di studi clinici controllati, sono stati riportati casi di aborto spontaneo in soggetti affetti da SM. L'Interferone beta-1b umano ricombinante è risultato embriotossico in studi su scimmie Rhesus, in cui ha causato morte dei feti al livello di dose più elevata. Di conseguenza, BETAFERON è controindicato in gravidanza e le donne in età fertile devono adottare metodi contraccettivi adeguati. Se la paziente rimane incinta o programma di avviare una gravidanza nel periodo in cui sta utilizzando BETAFERON, deve essere informata sui rischi potenziali e si deve raccomandare di sospendere la terapia (per i risultati degli studi preclinici, cfr. la sezione 5.3).

Non è noto se l'interferone beta-1b venga escreto nel latte umano. A causa del rischio potenziale di reazioni avverse serie al BETAFERON nel lattante, occorre decidere se sospendere l'allattamento o la somministrazione del farmaco.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di associare determinate macchine

Questo aspetto non è stato indagato.

Eventi avversi a livello di sistema nervoso centrale associati all'uso di Betaferon potrebbero influenzare in patienzi sensibili la capacità di guida e dell'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderabili

L' esperienza con BETAFERON nei soggetti affetti da SM è limitata, pertanto potrebbero non essere stati ancora osservati eventi avversi a bassa incidenza.

Dopo somministrazione di BETAFERON si sono verificate frequentemente reazioni nella sede di iniezione. Infiammazione, dolore, ipersensibilità, necrosi e reazioni aspecifiche sono state associate significativamente al trattamento con 0,25 mg (8,0 milioni di UI) di BETAFERON. Generalmente la percentuale di incidenza di queste reazioni nella sede di iniezione diminuiva nel tempo.

E' stato frequentemente osservato un complesso sintomatologico simil-influenzale (febbre, brividi, mialgie, malessere generale o sudorazione). La percentuale di incidenza di questi sintomi si riduceva nel tempo.

Si possono riscontrare reazioni serie da ipersensibilità (reazioni acute rare ma gravi, come broncospasmo, anafilassi e orticaria).. In presenza di reazioni gravi, BETAFERON deve essere sospeso e va istituito un intervento medico appropriato.

Nelle donne in età pre-menopausale possono presentarsi disturbi mestruali.

Sono stati osservati eventi avversi a carico del Sistema Nervoso Centrale (SNC), tra cui depressione, ansia, labilità emotiva, depersonalizzazione, convulsioni, tentativi di suicidio e confusione mentale.

4.9 Sovradosaggio

L'interferone beta-1b è stato somministrato senza eventi avversi gravi che compromettano le funzioni vitali a pazienti adulti portatori di neoplasia maligna a dosi individuali fino a 5,5 mg (176 milioni di UI) e.v. tre volte alla settimana.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gli interferoni appartengono alla famiglia delle citochine, che sono proteine di origine naturale. Gli interferoni hanno un peso molecolare compreso tra 15.000 e 21.000 dalton. Sono state identificate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. L'interferone alfa, l'interferone beta e l'interferone gamma possiedono attività biologiche sovrapponibili ma distinte. Le attività dell'interferone beta-1b sono specie-specifiche e, di conseguenza, le

informazioni farmacologiche più pertinenti sull'interferone beta-1b derivano da studi su cellule umane in coltura o da studi *in vivo* nell'uomo.

E' stato dimostrato che l'interferone beta-1b possiede proprietà sia antivirali sia immunomodulanti. I meccanismi mediante i quali l'interferone beta-1b esercita i suoi effetti nella SM non sono ancora chiaramente definiti. Comunque, è noto che le proprietà dell'interferone beta-1b di modificare la risposta biologica sono mediate dalla sua interazione con recettori cellulari specifici localizzati sulla superficie delle cellule umane. Il legame dell'interferone beta-1b con questi recettori induce l'espressione di una serie di prodotti genici, che si ritiene siano i mediatori delle attività biologiche dell'interferone beta-1b. Un certo numero di questi prodotti è stato determinato nelle frazioni sierica e cellulare del sangue prelevato da pazienti trattati con l'interferone beta-1b. L'interferone beta-1b da un lato riduce l'affinità di legame, dall'altro incrementa l'internalizzazione e la degradazione dei recettori per l'interferone gamma. L'interferone beta-1b inoltre potenzia l'attività soppressiva delle cellule mononucleate del sangue periferico.

Non sono stati effettuati studi specifici riguardo all'influenza di BETAFERON sui sistemi cardiovascolare e respiratorio e sulla funzionalità degli organi endocrini.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I livelli sierici del farmaco sono stati rilevati in pazienti e volontari per mezzo di un saggio biologico non completamente specifico. Tra 1 e 8 ore dopo iniezione sottocutanea di 0,5 mg (16,0 milioni di UI) di interferone beta-1b sono stati osservati livelli sierici massimi di circa 40 UI/ml. Da vari studi è stato possibile stimare che le velocità medie di "clearance" e le emivite delle fasi di eliminazione dal siero erano al massimo 30 $ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ e 5 ore, rispettivamente. L'iniezione del farmaco a giorni alterni non determina un incremento dei livelli sierici e la farmacocinetica non sembra variare durante la terapia.

La biodisponibilità assoluta dell'interferone beta-1b somministrato sottocute era approssimativamente del 50%.

5.3 Dati preclinici sulla sicurezza d'impiego

Non sono stati condotti studi di tossicità acuta. Poiché i roditori non reagiscono all'interferone beta umano, studi con dosi ripetute sono stati effettuati su scimmie Rhesus. Sono stati osservati ipertermia transitoria, un innalzamento significativo dei linfociti ed un decremento significativo delle piastrine e dei neutrofili segmentati. Non sono stati condotti studi a lungo termine. Studi sulla riproduzione nelle scimmie Rhesus hanno evidenziato tossicità materna e

fetale, che ha dato luogo a mortalità prenatale. Non si sono riscontrate malformazioni negli animali sopravvissuti. Non sono state condotte sperimentazioni sulla fertilità. Non si è osservata alcuna influenza sul ciclo dell'estro nella scimmia. L'esperienza con altri inferferoni indica un potenziale di compromissione della fertilità maschile e femminile.

In uno studio singolo di genotossicità (test di Ames) non è stato osservato alcun effetto mutageno. Studi di carcinogenesi non sono stati condotti. Un test di trasformazione cellulare *in vitro* non ha fornito indicazione di potenziale tumorigeno. Gli studi di tollerabilità locale dopo somministrazione sottocutanea sono stati negativi. Comunque, negli studi clinici sono state osservate reazioni locali dopo uso di BETAFERON.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Eccipienti

Albumina umana Ph. Eur.
Destrosio Ph. Eur.

6.2 Incompatibilità

Nessuna conosciuta.

6.3 Periodo di validità

- *del prodotto a confezionamento integro*
18 mesi a 2-8 °C a partire dalla data della filtrazione sterile della soluzione formulata in bulk;

- *dopo ricostituzione in conformità con le istruzioni*
fino a 3 ore alla temperatura di 2- 8 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a 2- 8 °C prima e dopo ricostituzione.

6.5 Natura e capacità del contenitore

Flaconcino da 3 ml di vetro trasparente con tappo in gomma butilica da 13 mm e sigillo in alluminio.

Ciascun flaconcino di BETAFERON è corredato da una fiala separata di diluente contenente 2 ml di soluzione sterile di cloruro di sodio (0,54% p/v). Il diluente è

contenuto in un flaconcino da 3 ml con tappo di gomma butilica da 13 mm e sigillo in alluminio.

6.6 Istruzioni per la preparazione e l'uso

Per ricostituire il liofilizzato di interferone beta-1b per l'iniezione, usare siringa ed ago sterili per iniettare 1,2 ml del diluente fornito (cloruro di sodio in soluzione allo 0,54% p/v) nel flaconcino di BETAFERON. Disciogliere il farmaco completamente senza agitare. Controllare visivamente il farmaco ricostituito prima dell'uso; scartare il prodotto se contiene particelle in sospensione o se è di colore alterato. La soluzione ricostituita contiene 0,25 mg (8,0 milioni di UI) di interferone beta-1b per ml.

Conservare correttamente i farmaci e tenerli fuori dalla portata dei bambini.

6.7 Ragione sociale e sede dell'azienda titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio

Schering AG
D-13342 Berlino (Germania)
Telefono: 0049 - 30 - 468 - 0

7. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8. DATA DI APPROVAZIONE/REVISIONE DEL PRESENTE DOCUMENTO

12 luglio 1995

ALLEGATO II
AUTORIZZAZIONI DI FABRICAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALLEGATO II

AUTORIZZAZIONI DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A - DETENTORE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) DI FABBRICAZIONE (articolo 16 della direttiva 75/319/CEE, successivamente modificata)

1. Dr Karl Thomae GmbH - Birkendorfer Str 65, D-88397 Biberach an der Riss, Germania.
   Certificato di fabbricazione conforme rilasciato dal Regierungspraesidium, Tübingen il 5 marzo 1992.
   Certificato di fabbricazione conforme rilasciato dal Regierungspraesidium, Tübingen il 3 febbraio 1995.

2. Bender&Co GmbH, Vienna
   Autorizzazione rilasciata dal Magistrat der Stadt Wien il 30 maggio 1985.
   Autorizzazione rilasciata dal Bundesministerium für Gesundhait- und Consumentenschutz, Vienna, il 30 gennaio 1995.

E

IMPORTATORE DEL PRODOTTO MEDICINALE (articolo 16, paragrafo 3 della direttiva del Consiglio 75/319/CEE, successivamente modificata):

Schering Aktiengesellschaft, D-13342 Berlino, Germania, importatore dalla Chiron Corporation, 4560 Horton Street, Emeryville CA, USA.

Lo stabilimento di fabbricazione Chiron è stato soggetto ad ispezione dell'UE l'11-12 maggio 1995.

B - PROPOSTE CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE
(Articolo 13, paragrafo 3 del regolamento del Consiglio (CE) 2309/93 e articoli 2 e 3 della direttiva 92/26/CEE, nonchè parte 4G, b) dell'allegato alla direttiva del Consiglio 75/318/CEE).

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, non rinnovabile.

C - OBBLIGHI SPECIFICI DEL DETENTORE DI UN'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
(Articolo 13, paragrafo 2 del regolamento del Consiglio 2309/93/CEE e parte 4G a) dell'allegato alla direttiva del Consiglio 75/318/CEE)

La società presenterà regolarmente relazioni aggiornate sulla sicurezza conformemente alle prescrizioni giuridiche (regolamento del consiglio 2309/94, articolo 22).

La società, dopo consultazione (vedi lettera CPMP/357/95), intende attenersi all'obbligo di completare il programma di studi sottoindicato.

I risultati di tali studi dovranno essere presentati all'EMEA entro i termini stabiliti dopo la concessione dell'autorizzazione di immissione in commercio e costituiranno la base della rivalutazione annuale, da parte dell'"Agenzia, degli obblighi del detentore dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del profilo benefici/rischi del prodotto medicinale BETAFERON.

1. La società presenterà una relazione sullo studio svolto in europa (a) e negli USA/Canada (b) in merito alla forma progressiva secondaria della sclerosi multipla:

   (a) studio pluricentrico in doppio cieco, controllato da placebo, per valutare la sicurezza e l'efficacia di 8 MIU di interferone Beta-1b rispetto al placebo. La relazione definitiva dovrebbe essere presentata entro il 31 marzo 1999.

   (b) Studio pluricentrico in doppio cieco, controllato da placebo, per valutare la sicurezza e l'efficacia di due dosi di interferone beta-1b (8 MIU per dose; 4,9 MIU/m2 di zona di superficie corporea). La relazione definitiva dovrebbe essere presentata entro il 31 dicembre 2000.

2. Occorre sviluppare un'analisi sensibile ed attendibile dell'attività neutralizzante. La società dovrà presentare una relazione sull'analisi, ivi compresa la sua convalida entro il 31 dicembre 1995.

3. La società deve riesaminare campioni di plasma selezionati da tutti i pazienti nel corso degli studi di base relativi all'attività neutralizzante valendosi della nuova analisi. I risultati devono essere analizzati in relazione con l'efficacia e la sicurezza e presentati entro il 31 dicembre 1996.

4. La società deve studiare la reattività incrociata del Betaferon con l'IFN-beta naturale in provetta e presentarne i risultati entro il 31 dicembre 1995.

5. La società deve fornire dati combinati completi relativi alla continuazione di follow up degli studi TB 01/3103 e TB 01/3104 entro il 31 marzo 1996.

6. La società deve svolgere e completare gli studi clinici supplementari specificati nella relazione di valutazione II punto 3 (CPMP/213/95), e riassunti come segue:

   a) Studio sul persistere degli effetti nella forma recidivante remittente della sclerosi multipla. La società dovrà presentare il protocollo dettagliato delle prove cliniche entro il 31 ottobre 1995.
   b) Studi farmacocinetici: le indagini cominceranno al 1° gennaio 1996, quando sarà disponibile un'analisi sensibile e convalidata delle misurazioni farmacocinetiche (vedi punto 2).

7. Le ulteriori chiarificazioni sugli aspetti di qualità da affrontare e i termini stabiliti figurano nella relazione di valutazione CPMP/213/95, sezione II, punto 3.7.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A - ETICHETTATURA

Etichetta esterna

Betaferon
0,25 mg (8 milioni di U.I.)/ml di interferone beta-lb (pINN)
Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Composizione:
1 flaconcino di liofilizzato contiene: Interferone beta-lb 0,25 mg (8 milioni di U.I.)/ml dopo ricostituzione*
Eccipienti: albumina umana, destrosio

1 flaconcino di diluente contiene: 2ml di soluzione di sodio cloruro allo 0,54%.

Sostanza liofilizzata per iniezione sottocutanea, dopo ricostituzione con 1,2 ml di diluente per Betaferon.
*Betaferon è formulato in modo tale da contenere 0,3 mg (9,6 milioni di U.I.) di interferone beta-lb per flaconcino, per un sovrariempimento calcolato del 20%.
Dopo la ricostituzione ogni ml contiene 0,25 mg (8 milioni di U.I.) di interferone beta-lb.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.
Attenzione: per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna.
Da usare secondo le istruzioni del medico.
Conservare a 2-8°C.
Monouso
Titolare AIC: SCHERING AG, Berlino - Germania

AIC N°:
Preparazione n. Scadenza:
0,25 mg
15 flaconcini di liofilizzato + 15 flaconcini di diluente
s.c.

Fiala con polvere per iniezione
Betaferon
Interferone beta-lb
1 flaconcino con polvere per iniezione contiene: interferone beta-lb 0,25 mg (8 milioni di U.I.)/ml dopo ricostituzione per iniezione sottocutanea
Conservare a 2-8°C
Monouso

Preparazione n. Scadenza:
SCHERING

Fiala diluente
Diluente per Betaferon
Soluzione di cloruro di sodio 0 54% 2 ml
Conservare a 2-8°C
Per diluire la polvere di Betaferon per iniezione.
Preparazione n. Scadenza:
SCHERING

B - FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglietto Illustrativo

BETAFERON
(interferone beta-1b)

Informazioni importanti: si prega di leggere attentamente.

Betaferon contiene le seguenti sostanze (Composizione)

Principio attivo:
1 ml della soluzione preparata per l'iniezione contiene 0,25 mg (8 milioni di UI) di interferone beta-1b.

Betaferon è formulato in modo da contenere 0,3 mg (9,6 milioni di UI) di interferone beta-1 b per flaconcino, per un sovrariempimento calcolato del 20%.

Eccipienti:
albumina umana, destrosio.

Quali confezioni di Betaferon sono disponibili?

Ogni confezione di Betaferon contiene 15 flaconcini di interferone beta-1b e 15 flaconcini di soluzione di sodio cloruro allo 0,54%.

Come agisce il Betaferon? (Proprietà del preparato)

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia del Sistema Nervoso Centrale (SNC) (ossia del cervello e del midollo spinale), di cui non si conosce ancora la causa precisa. Si ritiene che nel processo che danneggia l'SNC svolga un ruolo importante una risposta anomala del sistema immunitario dell'organismo.

E' stato dimostrato che l'interferone beta-1b modifica la risposta del sistema immunitario.

Gli interferoni appartengono alla famiglia delle citochine, che sono proteine di origine naturale.

Chi è responsabile di Betaferon?
(Nome e indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissioné in commercio e produttore)

Schering AG,
D-13342 Berlino (Germania)

Per quale scopo si usa Betaferon?
(Indicazioni)

Betaferon è indicato per il trattamento di pazienti con autonomia deambulatoria (che sono in grado di camminare da soli), affetti da SM recidivante-remittente caratterizzata da almeno due episodi di disfunzione neurologica nell'arco di due anni, seguiti da recupero completo o parziale. In questa popolazione di pazienti Betaferon ha mostrato di ridurre la frequenza e la gravità delle recidive cliniche, di ridurre il numero di ospedalizzazioni legate alla SM e di prolungare il periodo libero da recidive.

Non c'è evidenza di un effetto di Betaferon sulla durata degli attacchi, sui sintomi presenti tra un attacco e l'altro o sulla progressione della malattia. L'effetto di Betaferon sull'esecuzione delle attività quotidiane o in campo sociale non è noto.

Betaferon non è stato ancora studiato nei pazienti con SM progressiva.

Non vi è evidenza di un effetto sulla disabilità.

Gli studi clinici mostrano che non tutti i pazienti rispondono al trattamento con Betaferon. In alcuni pazienti è stato osservato un peggioramento dei sintomi nel corso degli attacchi, nonostante il trattamento. Non è possibile prevedere quali pazienti non risponderanno o per quali si avrà un peggioramento dei sintomi nonostante il trattamento.

Quando non deve essere usato Betaferon ?
(Controindicazioni)

Non si deve usare Betaferon in caso di gravidanza o se esistano precedenti di ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o all'albumina umana.

Non si deve usare Betaferon sotto i 18 anni poiché non è stato sperimentato in questo gruppo d'età. Betaferon non deve inoltre essere usato se si hanno in anamnesi depressione grave e/o propositi suicidi, insufficienza epatica o epilessia non adeguatamente trattata.

Se si manifesta una reazione seria da ipersensibilità, il trattamento con Betaferon deve essere interrotto.

Quali precauzioni si devono adottare nell'impiego di Betaferon?

Alcuni pazienti hanno segnalato depressione e propositi suicidi. In rari casi questo stato può portare a un tentativo di suicidio. Chi presentasse questi sintomi, deve contattare immediatamente il proprio medico.

Chi in passato ha avuto convulsioni o depressione, oppure soffre di disturbi cardiaci preesistenti, deve usare cautela nell'impiego di Betaferon.
Cautela deve essere usata anche quando vengano assunti farmaci antiepilettici.

Betaferon deve inoltre essere impiegato con cautela in caso di disturbi del midollo osseo. Se il numero dei globuli bianchi diminuisce il medico deve controllare attentamente il possibile sviluppo di febbre o di infezioni.

Non è noto se Betaferon abbia un effetto negativo sulla fertilità umana ma, in base all'esperienza con altri interferoni, non può essere esclusa una diminuzione della fertilità maschile o femminile.

Non vi sono informazioni sull'uso di Betaferon nei pazienti con problemi renali. Pertanto in presenza di tali problemi la funzione renale deve essere tenuta sotto osservazione durante il trattamento.

In corso di trattamento con Betaferon l'organismo potrebbe produrre sostanze che possono ridurre l'efficacia del trattamento stesso. Si parla in questo caso di attività neutralizzante, che però si presenta solo in alcuni pazienti. Comunque, non è possibile prevedere se un paziente appartenga o meno a questo gruppo in cui l'efficacia è ridotta.

Si può usare Betaferon durante la gravidanza e l'allattamento?

Betaferon non deve essere usato in gravidanza o nel caso si intenda avviare una gravidanza. In quest'ultimo caso, e opportuno parlare prima col proprio medico. Le donne in età fertile devono adottare idonee misure contraccettive nel periodo in cui assumono Betaferon. Nell'evenienza di unà gravidanza si deve interrompere il trattamento e contattare immediatamente il medico.

Non è noto se l'interferone beta-1b venga escreto nel latte umano Tuttavia, poiché sono teoricamente possibili reazioni avverse serie all'interferone beta-

1b nei bambini allattati al seno, è opportuno parlare col proprio medico per decidere se interrompere l'allattamento o la terapia con Betaferon.

Cosa bisogna sapere nel caso di assunzione contemporanea di altri farmaci (Interazioni)

Betaferon non deve essere usato contemporaneamente a sostanze che modificano la risposta immunitaria, ad eccezione dei corticosteroidi o dell'ACTH.

Deve essere usata prudenza nell'impiego di interferone beta-1b insieme con altri farmaci che per il loro metabolismo si avvalgono di un particolare sistema di enzimi epatici (noto come sistema del citocromo P450). Tra questi farmaci sono inclusi alcuni antipiretici (farmaci contro la febbre ed il dolore) ampiamente usati, i contraccettivi orali e gli antiepilettici.

Come si usa Betaferon? (Posologia e modalità di somministrazione)

La terapia con Betaferon va iniziata sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia.

Attualmente non è noto quanto a lungo debba durare il trattamento con Betaferon. L'efficacia di questa terapia per più di due anni non è stata stabilita.

La durata del trattamento deve essere decisa dal medico.

Il trattamento non è raccomandato se si sono verificati meno di due attacchi di SM nei due anni precedenti.

Prima della somministrazione, va preparata la soluzione di Betaferon da iniettare utilizzando un flaconcino contenente Betaferon e 1,2 ml di liquido da un flaconcino di diluente. Quindi va iniettato per via sottocutanea (sotto la pelle) 1,0 ml della soluzione di Betaferon preparata per l'iniezione, un giorno sì e uno no. La dose iniettata equivale a 0,25 mg (8 milioni di UI).

Tutto questo può essere fatto dal medico, o da un suo assistente, oppure dal paziente stesso, dopo che sia stato scrupolosamente e sufficientemente istruito e addestrato. Come ausilio per l'autosomministrazione sottocutanea di Betaferon, questo foglio illustrativo contiene istruzioni dettagliate per l'autoiniezione, che spiegano anche come preparare la soluzione di Betaferon da iniettare.

Cosa fare se si omette un'iniezione

Nel caso si dimentichi di fare l'iniezione al momento giusto, bisogna farla appena ci si ricorda. L'iniezione successiva andrà fatta 48 ore più tardi.

Quale effetto può avere il sovradosaggio di Betaferon? (Sovradosaggio)

La somministrazione di una dose di Betaferon di molte volte superiore a quella consigliata per il trattamento della SM non ha provocato situazioni pericolose per la vita. Comunque, nel caso di sovradosaggio accidentale si consulti il medico che ha prescritto il Betaferon. Il medico deve essere consultato anche se, per errore, l'iniezione è stata fatta troppo di frequente (ad es. un'iniezione ogni 24 ore invece che ogni 48 ore).

Possono insorgere effetti collaterali durante l'uso di Betaferon?

Nella sede di iniezione si riscontrano frequentemente reazioni quali infiammazione, dolore, ipersensibilità, morte delle cellule cutanee (necrosi) e reazioni non specifiche. Tali reazioni nella sede d'iniezione di solito si verificano meno frequentemente col passare del tempo.

Con una certa frequenza è stata osservata una sintomatologia di tipo influenzale (febbre, brividi, dolore muscolare, una sensazione generale di malessere, sudorazione). La frequenza di tali sintomi diminuiva nel tempo.

Nelle donne in età pre-menopausale possono presentarsi disturbi mestruali.

Sono stati osservati eventi avversi relativi al Sistema Nervoso Centrale (SNC), fra cui depressione, ansia, instabilità emotiva, perdita del senso di identità o di realtà (depersonalizzazione), convulsioni, tentativi di suicidio e stato confusionale.

Reazioni serie da ipersensibilità sono rare. Se si verifica una reazione grave, è bene consultare immediatamente il medico.

Può riscontrarsi diminuzione del numero dei globuli bianchi e aumento dell'attività di enzimi strettamente connessi con la funzione del fegato. Di conseguenza, prima del trattamento e regolarmente in corso di terapia è opportuno effettuare una conta leucocitaria differenziale ed esami ematochimici (SGOT, SGPT).

Nel caso di effetti collaterali gravi o diversi da quelli descritti, si prega di informare il medico.

Come si conserva Betaferon?

Betaferon deve essere mantenuto al freddo (tra i 2 e gli 8 °C). Prima della ricostituzione (cioè prima della preparazione della soluzione da iniettare), conservarlo in frigorifero (non nel congelatore o nello scomparto del ghiaccio). Se, dopo la ricostituzione, non si può fare subito l'iniezione, la soluzione ricostituita può essere conservata in frigorifero (non nel congelatore o nello scomparto del ghiaccio) per un massimo di 3 ore.

Porre attenzione alla data di scadenza riportata sulla confezione; non utilizzare il medicinale dopo tale data.

Conservare tutti i farmaci in maniera corretta e tenerli fuori dalla portata dei bambini.

Ultimo aggiornamento del presente foglio illustrativo

12 luglio 1995

Betaferon

Appendice:

ISTRUZIONI PER L'AUTOINIEZIONE

Le istruzioni che seguono hanno lo scopo di spiegare come preparare Betaferon per la somministrazione e come procedere per iniettarsi il prodotto. Si prega di leggere le istruzioni con attenzione e di seguirle passo passo. Il medico, o un suo assistente, forniranno istruzioni e assistenza per apprendere questa procedura e la tecnica dell'autosomministrazione. Non tentare l'autosomministrazione finché non si è sicuri di aver compreso quanto è necessario fare per preparare la soluzione iniettiva e autosomministrarla.

Le istruzioni comprendono i seguenti punti principali:

I Predisporre tutto per l'autoiniezione.

II Aspirare il diluente (soluzione di cloruro di sodio) nella siringa.

III Iniettare la quantità di diluente richiesta (1,2 ml) nel flaconcino di Betaferon.

IV Aspirare la quantità richiesta di soluzione da iniettare (1,0 ml) nella siringa.

V Scegliere e preparare la sede per l'iniezione e iniettare la soluzione di Betaferon (1,0 ml) per via sottocutanea (sotto la pelle).

I Predisporre tutto per l'autoiniezione

1. Predisporre tutto il necessario prima di procedere.

Si avrà bisogno di:

* flaconcino di solvente (cloruro di sodio allo 0,54%) per il Betaferon
* flaconcino di Betaferon
* siringa da 2 ml o da 2,5 ml
* ago n. 21,
* ago n. 27
* batuffoli imbevuti di alcool
* cestello getta-rifiuti (contenitore per siringhe ed aghi usati)

2. Lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone.

3. Togliere il coperchio protettivo da entrambi i flaconcini.

4. Utilizzare i batuffoli imbevuti di alcool per pulire il tappo dei flaconcini; usare batuffoli diversi per i due flaconcini, passandoli in una sola direzione.

N.B.: Lasciare il batuffolo imbevuto di alcool sopra ciascun flaconcino fino al momento dell'uso.

II Aspirare il diluente (soluzione di cloruro di sodio) nella siringa.

Per sciogliere la polvere bianca contenuta nel flaconcino di Betaferon, usare solo il flaconcino di diluente (liquido) che si trova nella confezione del farmaco prescritto.

1. Le mani su una superficie stabile, estrarre la siringa dall' involucro. Non toccare la punta (il raccordo) della siringa.

2. Estrarre l'ago n. 21 dall' involucro e posizionarlo fermamente sul raccordo della siringa. Togliere il cappuccio protettivo dall'ago. Non toccare l'ago.

3. Tirare indietro lo stantuffo fino al segno corrispondente a 1,2 ml.

N.B. Leggere l'etichetta posta sui flaconcini, individuare il flaconcino con il diluente e gettare via il batuffolo imbevuto di alcool che vi si trova sopra.

4. Mantenendo il flaconcino di diluente su una superficie stabile, inserire lentamente l'ago attraverso il tappo di gomma, appena all'interno del flaconcino.

N.B.: Nell'inserire ed estrarre gli aghi dai flaconcini, assicurarsi di non toccare gli aghi stessi o i tappi di gomma dei flaconcini con le mani.
Se si tocca inavvertitamente un tappo, pulirlo con un nuovo batuffolo imbevuto di alcool.
Sè si tocca un ago o il raccordo di una siringa, gettarli via nel cestello getta-rifiuti e ricominciare con ago o siringa nuovi.
Se l'ago viene a contatto con una qualsiasi superficie, gettarlo via nel cestello getta-rifiuti e ricominciare con uno nuovo.

5. Spingere lo stantuffo completamente per far uscire aria all'interno del flaconcino (lasciare l'ago nel flaconcino del diluente).

6. Capovolgere sottosopra il flaconcino col diluente.

N.B. Mantenere la punta dell'ago nel liquido.

7. Appogiando le mani su una superficie stabile, tenere il flaconcino e la siringa in una mano e, con l'altra mano, retrarre lo stantuffo della siringa fino al segno corrispondente a 1,2 ml (per aspirare esattamente questa quantità di liquido).

8. Tenendo ancora il flaconcino rovesciato, dare dei leggeri colpetti alla siringa per far risalire eventuali bolle d'aria fino all'estremità superiore del cilindro della siringa.

9. Con attenzione spingere lo stantuffo per far uscire SOLO L'ARIA attraverso l'ago. Assicurarsi che la siringa contenga 1,2 ml di diluente.

10. Estrarre siringa ed ago, senza separarli dal flaconcino di diluente.

III Iniettare la quantità di diluente richiesta (1,2 ml) nel flaconcino di Betaferon.

N.B.: Prendere il flaconcino di Betaferon e gettare via il batuffolo imbevuto di alcool lasciatovi sopra.

1. Tenendo il flaconcino di Betaferon su una superficie stabile, inserire lentamente l'ago della siringa (che contiene 1,2 ml di liquido) del tutto attraverso il tappo del flaconcino.

2. Spingere lentamente lo stantuffo, dirigendo l'ago verso la parete del flaconcino per far sì che il liquido scenda lungo la parete interna (iniettare il diluente direttamente sulla polvere causerebbe formazione di schiuma eccessiva).

3. Assicurarsi che l'ago non venga a contatto con la polvere o con la soluzione che si forma.

4. Dopo che il diluente contenuto nella siringa è stato completamente iniettato all'interno del flaconcino di Betaferon, tenere fermo il flaconcino tra il pollice, l'indice e il medio mentre l'ago e la siringa restano in mano.

5. Ruotare delicatamente la mano per dissolvere del tutto la polvere bianca di Betaferon. NON AGITARE!

6. Osservare attentamente la soluzione (che deve essere limpida).

N.B. Se la miscela contiene delle particelle o presenta qualche colorazione, gettarla via e ricominciare da capo.

IV Aspirare la quantità richiesta di soluzione iniettiva (1,0 ml) nella siringa.

1. Inclinare leggermente il flaconcino con la soluzione di Betaferon e tenere la punta dell'ago nel punto più basso del flaconcino.

N.B.: Tenere la punta dell'ago nel liquido.

2. Ritirare lo stantuffo per aspirare 1,0 ml di liquido nella siringa.

3. Girare il flaconcino sottosopra e tenere la siringa con l'ago rivolto verso l'alto.

4. Dare dei leggeri colpetti alla siringa fino a che ogni bolla d'aria sia risalita fino all'estremità superiore del cilindro della siringa.

5. Con attenzione pressare lo stantuffo per eliminare SOLO L'ARIA attraverso l'ago.

6. Staccare la siringa dall'ago. Lasciare l'ago nel flaconcino.

7. Appoggiare la siringa (senza l'ago) su un ripiano. Assicurarsi che il raccordo della siringa non tocchi la superficie.

8. Prendere l'ago n. 27, toglierlo dal suo involucro e inserirlo fermamente nel raccordo della siringa.

9. Gettare via il quantitativo di soluzione non utilizzata rimasto nel flaconcino, con l'ago inserito.

N.B.: L'iniezione dovrebbe essere effettuata subito dopo la miscelazione dei componenti; se l'iniezione non può essere fatta immediatamente, refrigerare la soluzione ed iniettarla entro 3 ore. Non congelare.

V Scegliere e preparare la sede per l'iniezione e iniettare la soluzione di Betaferon (1,0 ml) per via sottocutanea (sotto la pelle)

1. Scegliere una sede per l'iniezione (si veda l' allegato "Calendario per la registrazione del trattamento" con la figura delle sedi per l'iniezione), la siringa

può essere tenuta a piacimento come una matita o come una freccetta. Utilizzare una sede differente ogni giorno in cui si pratica l'iniezione:

- braccia (parte posteriore)
- addome (eccetto la zona attorno all'ombelico e la vita)
- natiche
- cosce (parte anteriore e laterale esclusi inguine e ginocchio)

N.B.: Non utilizzare zone in cui si notino tumefazioni, noduli compatti, retrazione della pelle, dolore o colorito alterato; parlare col medico o col farmacista di qualsiasi cosa venga notata.

2. Utilizzare un batuffolo imbevuto di alcool per pulire la pelle nella sede prescelta per l'iniezione; lasciar asciugare all'aria.

3. Gettare via il batuffolo.

4. Prendere la siringa con l'ago n. 27. Togliere il cappuccio di protezione dall'ago. Assicurarsi di non toccare l'ago.

5. Pizzicare leggermente la pelle tra le dita (per sollevarla un po').

6. Tenendo il polso appoggiato sulla pelle accanto all'area prescelta, introdurre l'ago nella pelle con un'angolazione di 90° con movimento rapido e deciso.

7. Iniettare il farmaco spingendo in modo leggero e costante (spingere lo stantuffo completamente finché la siringa non sia vuota).

8. Appoggiare e trattenere un tampone sulla sede dell'iniezione. Estrarre l'ago dalla pelle.

9. Massaggiare delicatamente il punto in cui è stata fatta l'iniezione con un po' di cotone o di garza asciutti.

10. Gettare via la siringa e l'ago nel cestello getta-rifiuti.

SEDI PER L'INIEZIONE

Scegliere la sede

Il prodotto Betaferon (interferone beta-1b) deve essere iniettato nel tessuto sottocutaneo (sotto la pelle). Le aree migliori per l'iniezione sono quelle in cui la pelle è meno aderente agli strati sottostanti, che presentano una superficie liscia e sono distanti da articolazioni e nervi.

Ogni giorno in cui va fatta l'iniezione, si può scegliere una delle sedi individuate nella figura. Può essere utile stabilire dove fare l'iniezione prima di preparare la siringa.

Se qualche sede risulta difficile da raggiungere, il paziente può rivolgersi per un aiuto a chi gli presta assistenza o a qualcun esperto nel praticare iniezioni.

Alternare le sedi di iniezione

Scegliere ogni volta una sede diversa per l'iniezione serve a prevenire reazioni dovute alla stessa, in quanto consente il recupero della zona cutanea scelta precedentemente. L'iniezione da praticare oggi, insomma, non deve essere fatta nello stesso punto utilizzato l'altro ieri. Conviene tenere nota di dove e quando è stata fatta l'ultima iniezione. Un modo per fare ciò è quello di annotare questa informazione sull'allegato "Calendario per la registrazione del trattamento".

E' consigliabile riutilizzare una determinata sede solo a distanza di 1 settimana. Se tutte le aree utilizzate dovessero risultare dolenti, parlare con il medico per individuare altre possibili sedi di iniezione.

ALLEGATO 3

CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE E DISPENSAZIONE

CENTRI DI COORDINAMENTO REGIONALE

Piemonte	Torino	Durelli	011/6633634
	Novara	Mutani	0321/378371
Liguria	Genova Dpt.Neur.		
	Un.Genova	Mancardi	010/3537057
	Galliera	Sacco	
Lombardia	Milano S.Raffaele	Canal	02/26432335
	Besta	Milanese	02/239434
	Brescia	Vignolo	030/3995632
	Pavia	Cosi	0382/3801
Emilia-Romagna	Ferrara	Granieri	0532/295304
	Bologna	Tassinari	051/6225735
Veneto	Vicenza	Toso	0444/993675
	Verona	Rizzuto	045/8074285
	Padova	Tavolato	049/8216346
Toscana	Firenze	Amaducci	055/432224
	Siena	Annunziata	0577/40327
Umbria	Terni	Paci	0744/205218
Lazio	Roma 1	Fieschi	06/49914716
	Roma 2	Bernardi	06/59044404
	S.Camillo	Piazza	06/58704205
Marche	Ancona	Provinciali-Angeleri	071/887262
Abruzzo	Chieti	Gambi	0871/63411
Puglia	Bari	Livrea	080/5473304
Campania	Napoli	Bonavita	081/7612408
	Napoli 2	Valiani	
Calabria	Catanzaro	Quattrone	0961/712305
Sardegna	Sassari	Rosati	079/228231
Sicilia	Palermo	Piccoli	091/655129
	Messina	Messina	090/2212791
Valle D'Aosta	aff.a Torino		
Friuli Ven.Giulia	aff.a Padova/Verona		
Alto Adige	aff.a Padova/Verona		
Molise	aff.a Roma 1		
Basilicata	aff.a Bari		

CENTRI PROVINCIALI

		FAX	TELEFONO
Amaducci Luigi	Dpt. Scienze Neurol. e Psichiat. Università degli Studi di Firenze - Policlinico di Careggi Via Morgagni 85 - 50134 Firenze	055/432,224	055/413,603
Annunziata Pasquale	Istituto di Scienze Neurologiche Unità di Neuroimmunologia clinical-Università di Siena - Viale Bracci 2 - 53100 Siena		0577/40,327
Angeleri Franco	Clinica Neurologica Ospedale Regionale Torette 60020 Ancona	071/596,4530	071/888,989
Bergonzi Paolo	Udine	0432/559,421	0432-545,526
Bernardi Giorgio	Clinica Neurologica Università di Roma "Tor Vergata" c/o Ospedale Sant'Eugenio	06/5904,4404	592,2086
Bonavita Vincenzo	Istituto di Scienze Neurologiche Università di Milano -	081/76,12,408 0336/544,735 (ce)	081/546,8402
Bottacchi Edo	Unità operativa di Neurologia - Viale Ginevra, 3 - 11100 Aosta		0165-304631
Bramanti Placido	Cattedra di Neurofisiopatologia - Via Provinciale Palermo - Contrada Casazza - 98124 Messina	090/662,472 710,562 662,842	090-662472
Brogi Mauro	Divisione di Neurologia Ospedale di Viterbo		0761-3459[illegible]
Campanella Giuseppe Brescia Morra Vincenzo Cotrufo Roberto	Clinica Neurologica II - Università Federico II - Via Pansini 5 - 80131 Napoli	081/746,2788 746,3162 746,2663	081/546,1341
Capra Ruggero	2° Clinica Neurologica - Ospedale Civile di Brescia	030/399,5632	030-399,5027

Caputo Domenico	Centro S.M. Fondazione Don c. Gnocchi - Via Capecelatre, 66 20148 Milano	02/40308351 - 2 - 3	02/40092297
Canal Nicola Comi Giancarlo	Centro S.M. - Ospedale S. Raffaele - Via Olgettina, 48 - 20132 Milano	02- 26432335 26462815 26432939	02/26432482 26432277
Carolei Antonio Toraro Rocco	Clinica Neurologica - Ospedale Santa Maria di Collenaggio - 67100 L'Aquila	0862/778867	0862/64153
Cosi Vittorio	Università di Pavia Clin. Neurol. IRCCS Via Palestro, 3 27100 Pavia	0382/3801	0382/380286
Costantino Giancarlo Rizzitelli Francesco	Ospadale Riuniti Foggia Piazzale Puglia, 15 71100 Perugia		0881/732475
Defanti C.A. Rottoli Maria Rosa	Neurologia 1° - Ospedali Riuniti Bergamo - Largo Barozzi - Bergamo	035/269466 269411	035/269669
Dossi Currò Bruno	Divisione Neurologica - Ospedale Infermi - Rimini - Via Settembrini, 2 Rimini	0541/705602	0541/705505
Durelli Luca Bongiovanni Roberta Bergamasco B. Ferrero Bruno	Centro della Clinica Neurologica I- Università di Torino - Via Cherasco , 15 - 10126 Torino	011/6633634	011/6963487
Ferrari G. Geda C.	Div. di Neurologia - Regione Piemonte Azienda U.S.L. n° 9 Via Aldisio , 2 Ivrea	0125/414258	0125/641392

Ferroni Angelo Urciuoli Riccardo	Unità Organica di Neurofisiopatologia - Azienda Ospedaliera di Perugia - Ospedale R. Silvestrini - 06100 Perugia	075/578,2600 578,2212	075/578,2370
Fieschi Cesare	Dpt. Scienze Neurologiche - I Clin. Neurologica Viale dell'Università n. 30 -00185 Roma	06/4991,4716	06/44,57,705
Fiume Garelli Fausto Neri Giuseppe	Divisione di NeurologiaSan Filippo Neri - Via Martinotti, 20 - 00135 Roma	06/3306,2280 3306,2295	06/3306,2502
Franceschini Marco Reali Adelmo	U.O. Riabilitazione intensiva Neuromotoria - Piazza Garibaldi, 5 - 06039 Trevi (Perugia)	0742/339,810	0742/381,513
Gallai Virgilio	Clinica Neurologica - Policlinico Monteluce - via E. Dal Pozzo - 06126 Perugia - (casella postale 1427)	075/578,3568	075-578,3583
Gambi Domenico	Clin. Neurol - via Martiri Lancianesi, 19 - 66100 Chieti	0871/63,411 63,842	0871-355,267
Granieri E. Tola M. Rosaria	Clin. neurol. Università di Ferrara - Corso Giovecca, 203 - 44100 Ferrara	0532/29,5304	0532-205525
Grasso Antonio	Ist. di Clin. Neurologica Clin. Neurologica II - 98100 Messina (Sez. aggregata S.M. diretta dal Prof. A. Reggio)		095-336128
Livrea Paolo Troiano Maria	Clin. Neurol. Policl. Universitario Piazza G. Cesare - 70124 Bari	080/5473,304 5478,510	080/278532 5478532
Lenzi Gian Luigi	V Cattedra di Neurologia - Dpt. Scienze Neurologiche - Un. La Sapienza	06/445,4907 499,14703	44,57,376
Lucci Bruno	Div. Neurologica - Osp. Civile - Via Montereale,24 - 33170 Pordenone	0434/399,447 399,403	0434-31462

Mangoni Alfonso Gambaro Paola	Clinica Neurologica - Osped. Sacco - Via G.B. Grassi, 74 - 20157 Milano	02/356,7247	02/3820,0259
Mamoli Angelo	2° Divisione Neurologica - Ospedali Riuniti - Bergamo	035/269,414 269,413	035-269,679
Mancardi G.L.	Dipartimento di Scienze Neurologiche - Via A. De Toni, 5 - 16132 Genova	010/353,7057	010-353,8631 354,180
Mancuso Franco	Corso d'Italia, 23 - Cosenza		
Mansi Diego	II Div. Neurologica - Ospedale S. Gennaro - 80100 NAPOLI		081-7493374
Marrosu M. Giovanna Cianchetti Carlo	Università di Cagliari - USL 20 - Via Ospedale, 119 - 09124 Cagliari	070/60934-15-16-17-24	070-669,591
Meola G.	Ospedale Clin. Sn Donato - Via Morandi, 30 - 20100 Milano		
Merelli Elisa	Clinica Neurologica - Università di Modena Via del Pozzo, 71 - 41100 Modena	059/36,03,86	059-270840
Messina Corrado	Clinica Neurologica 2 Policlinico Universitario di Messina	090/221,2791	090-222789
Meucci Giuseppe	Istituto di Clinica Neurologica dell'Università di Pisa - Via Roma, 67 - 56126 Pisa	050/554,064	050-554,808
Milanese Clara Salmaggi A.	Istituto Neurologico "C. Besta" - Via Celoria 11 - 20133 Milano	02/239,4348	02-70638217
Montanari Enrico	Div. di Neurologia - Osp. Civile di Fidenza - via Borghesi, 1 - 43036 Fidenza	0524/515,252	0524-515,297
Morocutti Cristoforo Spadaro Maria	Istituto delle Malattie Nervose e Mentali Università "La Sapienza" Viale dell'Università n. 30 - 00185 Roma	06/490,346	06/445,4294

Motti D.ssa Luisa	Centro SM - Reggio Emilia Ospedale S. maria Nuova - Viale Risorgimento, 80 - Reggio Emilia	0522/296,494 296,519-296,031	0522/296,266-296,406
Mutani Roberto Leone Maurizio	Div. neurologica - Osp. Maggiore - Corso Mazzini, 18 - 28100 Novara	0321/378,371	0321-373298
Paci A.	Azienda Ospedaliera "S. Maria" - Dpt. Scienze Neurologiche - Via Tristano di Joannuccio - Terni	0744/205,218	0744/20,55,08
Paciello Marcantonio Coniglio Gabriella	Ospedale S. Carlo di Potenza - Div. di Neurologia - Potenza	0971/61,23,04	0971-441055 0971/41,05,84
Paolucci Stefano Grasso M. Grazia	Istituto di riabilitazione "S. Lucia" - via Ardeatina 306 - 00147 Roma	06/515,011	5032,097
Piazza Giuseppe Galgani Simonetta Fele Rosaria	Div. Neurologica - Ospedale S Camillo - Circonvallazione Gianicolense, 87 - 00152 Roma		587,04205 58,70,4611
Piccoli Salemi Giuseppe	Div. di Neurol. 1^ - Via G. La Loggia, 1 - 90129 Palermo	091/655129	091-655,5102
Provinciali Leandro Angeleri Franco	Istituto Malattie del Sistema Nervoso - Ospedale Torrette - 60020 Ancona		071-887262
Quattrone Aldo	Clin. Neurol. Azienda Ospedaliera Mater Domini - Via T. Campanella - 88100 Catanzaro	0961/712,305	0961-775,322

Riccio Alessandro Bertolotto Antonio	Div. Universitaria di Neurologia - Ospedale S. Luigi Gonzaga - 10043 Orbassano		011/903,8636 90261 (30) 9026,540
Reggio Arturo Patti Francesco	Ist. di Scienze Neurologiche - Università di Catania - Viale A. Doria, 6 - 95125 Catania	095/330,533	095/330,943
Rizzi Angelo	Ospedale Umberto I - Div. di Neurologia - Enna	0935/45270	0935-500851
Rizzuto Nicola	Dpt. Scienze Neurologiche Università di Verona	045/807,4285	045-585,933
Rosati Giulio	Clinica Neurologica - Università di Sassari - viale San Pietro, 10 - 07100 SASSARI	079/228,231	O79-228423
Rossini Paolo Maria	Divisione di Neurologia Ospedale Generale "S. Giovanni Calibita" Fâtebenefratelli - Isola Tiberina, 39 - 00186 Roma	06/6837/237	06/6830,0746
Ruggieri Stefano	Istituto Mediterraneo di Neuroscienze Sanatrix - Via Atinense, 18 - 86077 Pozzilli (Isernia)	0865/925,341	0865/925,351
Savetteri Giovanni	Clin. Neurol. - via G. La Loggia 1 - 90129 Palermo		091-6555192
Scarlato Guglielmo	Ist. di Clin. Neurologica - Osped. Maggiore-via F. Sforza, 35-20122 MILANO	02/550,33801	02-55190392
Schoenhuber R.R.	Div. Neurologia - via L. Bohler, 5 - 39100 Bolzano	0471/908,589	0471-908,831
Solimè Franco	Div. di Neurol.-Arciospedale S.M. Nuova - Viale Risorgimento 80 - 42100 Reggio Emilia		0522-296266

Stecchi Sergio	Centro SM di Villa Mazzacorati - Azienda USL della Città di Bologna - Distretto S. Stefano - Savena.Via Toscana, 17-19 - 40141 Bologna	051/622,15,10 (diretto) 622,15,11 (central)	051/623,71,30
Tassinari Carlo Alberto Salvi Fabrizio	II Cattedra di Clinica neurologica dell'Università di Bologna - Ospedale Bellaria - Via Altura 3 - 40139 Bologna	051/622,5735 622,5368	051/622,53,69 622,5401
Tonali Pietro Massaro Angelo Laudisio Alfredo	Ist. Neurologia Università del Sacro Cuore-Policlinico "A. Gemelli" - Largo A. Gemelli, 8 - 00168 Roma	06/3015,4303-3015,4435-3015,4459	06/3550,1909 3051,343
Tavolato Bruno	2° Clin. Neurologica Ospedale Geriatrico - via Vendramin 7 - 35137 Padova	049/82,16,346	049-8216358
Toso Vito	Divisione di Neurologia - Ospedale S. Bortolo - Via Rodolfi Vicenza	0444/993,675	0444-993772
Valiani Rita	Div. Neurologia - Ospedale Cardarelli - Napoli	080/7472,503	081-7472501
Visintini Daria	Clin..Neurol. Università di Parma - Via del Quartiere 4 - 43100 Parma	0521/28,78,85	0521-282,776
Zappoli Roberto Borsini Walter	Dpt. Scienze Neurologiche e Psichiatriche - 2^ Clin. Neurol. Policlinico Careggi - Viale Morgagni, 85 - 50100 Firenze		055/427,71,11
Zibetti Adelio (Primario Ghezzi Angelo	Centro Studi SM - Ospedale di Gallarate - via Pastori 4 - 21013 Gallarate (Mi)	0331/751,386-7-8-9	0331-751385

Zolo Paolo	U.O. di Neurologia Ospedale S. Donato - Via Pietro Nenni, 20 52100 Arezzo	0575/305858 305872	0575/305852
Saquegna Tommaso	Divisione di Neurologia Ospedale Maggiore di Bologna Via Largo B.Nigrisoli, 2 40133 Bologna	051/6478480	051/6478481
Bardin Piergiorgio	Divisione di Neurologia Ospedale Regionale "Ca' Foncello" U.S.L. n° 9 31100 Treviso	0422/547664	0422/322528
Marfoglio Stelio	Divisione di neurologia Ospedale Civile Via Napoleona,60 22100 Como		031/595111
Porta Mauro	Divisione di Neurologia Policlinico "S. Marco" Corso Europa, 7 24040 Zingonia (Bergamo)		035/886111
Cazzato Giuseppe **Antonello Rodolfo** **Bosco Antonio** **Monti Bragadin Luisa**	Istituto Clinica Neurologica Università Studi Trieste Ospedale di Cattinara **Strada di Fiume, 447** 34149 Trieste	040/910861	040/3994321 3994568

COMPITI DEI CENTRI DI COORDINAMENTO REGIONALE (CCR)

- conferma del grado di disabilità segnalato dai Centri Provinciali
- analisi ed elaborazione dei dati trasmessi dai Centri Provinciali

COMPITI DEI CENTRI PROVINCIALI

- selezione dei pazienti da avviare al trattamento
- valutazione preliminare dell'EDSS
- prescrizione e dispensazione del farmaco dopo conferma del grado di disabilità da parte del CCR
- follow up del paziente in trattamento
- compilazione ed aggiornamento dei registri, che dovranno essere trasmessi in copia al CCR ed all'Assessorato Regionale alla Sanità

ALLEGATO 4

REGISTRO PER IL CONTROLLO DELLA SOMMINISTRAZIONE DEL FARMACO NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI MULTIPLA

DATA:

CENTRO	RESPONSABILE
MEDICO COMPILATORE	

IDENTIFICAZIONE PAZIENTE

COGNOME E NOME		SESSO:
DATA DI NASCITA		
RESIDENZA		TELEFONO:

STORIA DI MALATTIA

ESORDIO MALATTIA	DATA:	CARATTERISTICHE:
DIAGNOSI DI SM DEFINITA (SECONDO POSER) ESAME IMMUNOLOGICO DEL LIQUOR - EDSS ALL'INGRESSO	DATA:	OSPEDALE:
DECORSO DI MALATTIA		
NUMERO ATTACCHI NEGLI ULTIMI 24 MESI		CARATTERISTICHE:
NUMERO ATTACCHI NEGLI ULTIMI 12 MESI		CARATTERISTICHE:
RMN ENCEFALO TIPICA (SI/NO)		
ULTIMA RMN ENCEFALO	DATA (NON ANTERIORE A 6 MESI)	N° LESIONI ATTIVE:
PREGRESSA TERAPIA CON IMMUNOSOPPRESSORI O IMMUNOMODULANTI (SI/NO)		SE SI SOSPESA IL:
PREGRESSO TRATTAMENTO CON TBI O TLI (SI/NO)		SE SI SOSPESO IL:
PATOLOGIE NEOPLASTICHE (SI/NO)		
PATOLOGIE TIROIDEE (SI/NO)		
PATOLOGIE SISTEMICHE GRAVI (SI/NO)		
ALTRE PATOLOGIE	SPECIFICARE:	

SCHEDA EFFETTI COLLATERALI

STATO ATTUALE. DATA

<table>
<tr><td>DISABILITA' (EDSS)</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>NUMERO ATTACCHI DURANTE IL PERIODO DI OSSERVAZIONE</td><td></td><td>DATA:
CARATTERISTICHE:
ESITO:
TERAPIA STEROIDEA
(DOSE E MODALITA'):</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">DATA:
CARATTERISTICHE:
ESITO:
TERAPIA STEROIDEA (DOSE E MODALITA'):</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">DATA:
CARATTERISTICHE:
ESITO:
TERAPIA STEROIDEA (DOSE E MODALITA'):</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">DATA:
CARATTERISTICHE:
ESITO:
TERAPIA STEROIDEA (DOSE E MODALITA'):</td></tr>
<tr><td>ESEGUITA RMN ENCEFALO (SI/NO)</td><td></td><td>N° LESIONI ATTIVE:</td></tr>
</table>

Scheda di:

Data ....

☐ Uscita dallo studio

☐ Sospensione transitoria (non più di 3 settimane)

Motivazioni: decesso in corso di malattia

peggioramento con passaggio ad altre terapie

evoluzione benigna con interruzione volontaria

effetti collaterali

irreperibilità del paziente

decesso per altra patologia

interruzione per altra patologia

cambiamento di dosaggio previsto

altro

96A01029

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(8651348) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.